

**UJI TOKSISITAS AKUT EKSTRAK ETANOL DAUN
KEMBANG BULAN (*Thitonia diversifolia*) TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI NEKROSIS SEL
HEPAR DAN JUMLAH ERITROSIT PADA MENCIT**



RIZKA AYU AVINDA

2443015157

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2019

**UJI TOKSISITAS AKUT EKSTRAK ETANOL DAUN KEMBANG
BULAN (*Thitonia diversifolia*) TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGI NEKROSIS HEPAR DAN JUMLAH ERITROSIT
PADA MENCIT**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Stata 1
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH
RIZKA AYU AVINDA
2443015157

Telah disetujui pada tanggal 28 Oktober 2019 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



Dr. Rondius Solfaine, drh., MPAP., Vet.
NIP. 10526-ET

Pembimbing II,



Restry Sinansari, M.Farm., Apt.
NIK. 241.16.0921

Mengetahui,
Ketua Penguji



Dr. Iwan Sahrial Hamid, M.Si., drh.
NIP. 196807131993031009

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya dengan judul : **Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Kembang Bulan (*Thitonia diversifolia*) Terhadap Gambaran Histopatologi Nekrosis Sel Hepar Dan Jumlah Eritrosit Pada Mencit** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta. Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 28 Oktober 2019



Rizka Ayu Avinda
2443015157

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 28 Oktober 2019



Rizka Ayu Avinda

2443015157

ABSTRAK

UJI TOKSISITAS AKUT EKSTRAK ETANOL DAUN KEMBANG BULAN (*Thitonia diversifolia*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI NEKROSIS HEPAR DAN JUMLAH ERITROSIT PADA MENCIT

RIZKA AYU AVINDA
2443015157

Banyak penelitian yang menyebutkan tentang manfaat dari daun kembang bulan (*Thitonia diversifolia*) seperti antioksidan, dan antihiperglikemi namun pada dosis tertentu suatu senyawa tetap memiliki probabilitas dalam menyebabkan toksisitas dalam tubuh. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui toksisitas akut ekstrak etanol daun kembang bulan dilihat dari nilai kisaran LD₅₀, jumlah eritrosit, dan gambaran histopatologi hepar yang merupakan organ vital target toksisitas dalam tubuh. Uji toksisitas akut oral dilakukan dengan metode OECD dengan sekelompok mencit jantan masing-masing kelompok 10 ekor diberikan dosis bertingkat menggunakan metode *fix doses*. Dengan dosis 300 mg/kgBB, 2000 mg/kgBB, 5000 mg/kgBB. Hasil penelitian didapatkan kisaran nilai LD₅₀ ekstrak etanol daun kembang bulan (*Thitonia diversifolia*) > 5000 mg/KgBB. Terdapat peningkatan pada eritrosit setiap konsentrasi karena terdapat kerusakan pada sel. Rerata skor histopatologi hepar antara kelompok kontrol dan perlakuan berbeda bermakna dengan uji *Mann-Whitney* didapatkan $p < 0,05$. Ekstrak etanol daun kembang bulan (*Thitonia diversifolia*) termasuk kategori senyawa tidak toksik namun terdapat perubahan gambaran histopatologi hepar mencit berupa pepadatan inti sel setelah pengamatan pada toksisitas akut pada dosis tertinggi pada metode OECD.

Kata kunci : Uji toksisitas akut, histopatologi hepar, eritrosit, ekstrak daun kembang bulan.

ABSTRACT

ACUTE TOXICITY TEST OF THE ETHANOL EXTRACT OF WILD SUNFLOWER (*Thitonia diversifolia*) LEAF ON THE HISTOPATHOLOGY OF LIVER NECROSIS AND THE NUMBER OF ERITHROCYTE IN MICE

**RIZKA AYU AVINDA
2443015157**

Many studies mention the benefits of the leaves of the wild sunflower (*Thitonia diversifolia*) such as antioxidants and antihyperglycemia but at certain doses a compound still has a probability of causing toxicity in the body. This study aims to determine the acute toxicity of wild sunflower leaves ethanol extract from the LD50 range value, the number of erythrocytes, and the histopathological picture of the liver which is a vital organ of the target toxicity in the body. Oral acute toxicity test was carried out by the OECD method with a group of male mice each group of 10 animals given a multilevel dose using the fix doses method. At a dose of 300 mg / kg, 2000 mg / kg, 5000 mg / kg. The results showed a range of LD50 values of ethanol extracts of wild sunflower (*Thitonia diversifolia*) > 5000 mg / kg. There is an increase in erythrocytes in every concentration because there is damage to cells. The average liver histopathology score between the control and treatment groups was significantly different from the Mann-Whitney test $p = <0.05$. Ethanol extract of kembang bulan (*Thitonia diversifolia*) belongs to the category of non-toxic compounds but there is a change in the histopathological picture of the liver of mice in the form of cell core compaction after observation of acute toxicity at the highest dose in the OECD method.

Keywords: acute toxicity test, liver histopathology, erythrocytes, *Thitonia diversifolia*

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunianya, sehingga skripsi dengan judul Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Kembang Bulan (*Thitonia diversifolia*) terhdap Gambaran Histopatologi Hepar, Jumlah Eritrosit, dan Nekrosis Sel pada Mencit, dapat terselesaikan dengan baik. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. Penyusunan skripsi ini terselesaikan berkat bantuan dan kerjasama dari berbagai pihak. Untuk itu penulis menyampaikan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu selama proses pembuatan skripsi ini:

1. Allah subhanallahuwata'ala yang senantiasa selalu membimbing dan menyertai sehingga atas segala kuasa-Nya penulis diberikan kekuatan, kemudahan dan kelancaran dalam proses penyelesaian skripsi ini.
2. Orang tuaku tercinta ayah Suwito, terimakasih ayah, skripsi ini kupersembahkan untukmu. Selama ini kau menemani perkelanaanku mencari ilmu di kota rantau namun kau tidak pernah lelah untuk memberikan anakmu ini semangat. Tidak mudah dalam menempuh ilmu banyak segala rintangan dan cobaan namun dengan kesabaranmu kau selalu sanggup mendengarkan celotehanku, selalu yakin dan tersenyum bahwa anakmu ini pasti bisa hingga akhir, dan ibundaku Sri Purwani. Terimakasih, kalian yang tiada henti selalu mencurahkan do'a, kasih sayang, semangat, kepercayaan dan dukungan baik moral maupun moril sehingga kini bisa menyelesaikan kuliah sampai akhir.

3. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip,Sc. Ph.D., selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, atas kesempatan yang diberikan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
4. Sumi Wijaya, Ph.D., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah membantu dalam kelancaran perkuliahan maupun penyelesaian skripsi ini
5. Dr.F. V. Lanny Hartanti M.Si. selaku Ketua Prodi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah membantu dalam kelancaran perkuliahan maupun penyelesaian skripsi ini.
6. Dr. Rondius Solfaine, drh., MPAP., Vet., selaku pembimbing I yang telah sudi meluangkan waktu dan tenaga untuk memberikan bimbingan, pengarahan, semangat dengan sabar hingga terselesaikannya skripsi ini.
7. Restry S., S. Farm., M. Farm., Apt, selaku pembimbing II yang telah meluangkan waktu dan tenaga untuk memberikan bimbingan, pengarahan, semangat dengan sabar hingga terselesaikannya skripsi ini.
8. Dr. Iwan Sahrial H., M.Si., drh., selaku ketua tim penguji dan Sumi Wijaya, M.Si., Ph.D., Apt., selaku tim penguji yang telah memberikan masukan dan saran untuk penyelesaian skripsi ini.
9. Elisabeth Kasih, S.Farm., M.Farm.Klin., Apt., selaku penasehat akademik, termakasih atas segala bimbingan, saran, nasehat motivasi dan dukungan selama menempuh perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
10. Seluruh Dosen Pengajar, Staf Tata Usaha, laboran serta seluruh karyawan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah mendidik selama menuntut ilmu di bangku kuliah.

11. Teman-teman ku Lucky Yanuarsyah, mba Alfi, Nada, Robiatul Aini, mbak Fitriana Dewi, Dwi Indah Sari, mbak Lavega,mbak Ovi, Peni Budiayati N, Dina terimakasih sudah menjadi teman, saudara dan keluarga berbagi suka dan duka selama di kota rantau.
12. Teman-temanku seperjuangan skripsi Nur Fitri Liana Pramesti, Nur Intan, Kukuh Agustina, Fiki Dwi terimakasih atas kebersaman dan semangat dalam berbagi keluh kesah menyelesaikan skripsi ini dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu, terimakasih atas kebersamannya.

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah skripsi ini. Akhir kata penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar skripsi ini dapat lebih disempurnakan dan semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi masyarakat luas pada umumnya dan bagi dunia kefarmasian pada khususnya.

Surabaya, 28 Oktober 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRAC</i>	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I : PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Penelitian.....	1
1.2 Rumusan Masalah	8
1.3 Tujuan Penelitian.....	8
1.4 Hipotesa Penelitian.....	9
1.5 Manfaat Penelitian.....	9
BAB II : TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1 Kembang Bulan	10
2.1.1 Tinjauan tentang Data Toksisitas.....	11
2.1.2 Kandungan Senyawa Kimia	
Kembang Bulan.....	13
2.2 Simplisia	16
2.2.1 Pengelolahan Simplisia.....	17
2.3 Ekstraksi	18
2.3.1 Pemilihan Pelarut.....	19
2.3.2 Ekstraksi Cara Dingin.....	20
2.3.3 Ekstraksi Cara Panas	21
2.4 Standarisasi	23

	Halaman
2.4.1 Parameter Spesifik Ekstrak.....	23
2.4.2 Parameter Non Spesifik.....	25
2.5 Kromatografi Lapis Tipis	26
2.6 Hepar	27
2.6.1 Anatomi Hepar	27
2.6.2 Fungsi Hepar	28
2.7 Histopatologi Hepar.....	29
2.8 Nekrosis Sel.....	30
2.9 Darah	32
2.10 Eritrosit.....	33
2.10.1 Pembentukan Eritrosit (<i>Eritropoesis</i>).....	34
2.10.2 Penguraian Eritrosit	35
2.10.3 Fungsi Utama Eritrosit.....	36
2.11 Pengertian Toksisitas	36
2.12 Faktor Utama Yang Mempengaruhi Toksisitas	37
2.13 Mekanisme Efek Toksik	37
2.14 Uji Toksisitas	38
2.14.1 Uji Toksisitas Akut Oral.....	40
2.14.2 Uji Toksisitas Subkronik Oral	41
2.14.3 Uji Toksisitas Kronis Oral	42
2.14.4 Uji Teratogenitas	43
2.14.5 Uji Sensitisasi Kulit.....	43
2.15 Penentuan LD ₅₀	43
2.16 Klasifikasi Mencit (<i>Mus musculus</i> L.)	45
2.17 Karakteristik	46

	Halaman
BAB III : METODE PENELITIAN	47
3.1 Jenis Penelitian	47
3.2 Bahan Dan Alat Penelitian.....	47
3.2.1 Hewan Coba	47
3.2.2 Bahan Penelitian	48
3.2.3 Alat Penelitan	48
3.3 Variabel Penelitian	49
3.4 Tahapan Penelitian	49
3.4.1 Standarisasi Simplisia.....	49
3.4.2 Proses Ekstraksi Daun Kembang Bulan	50
3.4.3 Standarisasi Ekstrak.....	50
3.4.4 Skrining Kandungan Kimia	52
3.4.5 Penentuan Profil Kromatogram dan Metabolit Sekunder.....	54
3.4.6 Pembuatan Larutan Uji	54
3.4.7 Pemberian Pelakuan	55
3.4.8 Pembuatan Preparat Apusan Darah	56
3.4.9 Pengamatan Preparat	57
3.4.10 Analisis Data	57
BAB IV : HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	60
4.1 Standarisasi Simplisia Daun Kembang Bulan	60
4.1.1 Parameter Spesifik.....	60
4.2 Hasil Rendemen.....	62
4.3 Hasil Standarisasi	63
4.3.1 Parameter Spesifik.....	63
4.3.2 Standarisasi Non Spesifik	68

	Halaman
4.3.3 Uji Toksisitas Akut.....	69
4.3.4 Jumlah Eritrosit Apusan Darah.....	71
4.3.5 Gambaran Histopatologi Hepar	73
4.4 Pembahasan	75
BAB V : KESIMPULAN	84
5.1 Kesimpulan.....	84
5.2 Saran.....	85
DAFTAR PUSTAKA	86
LAMPIRAN	97

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Pelarut yang digunakan untuk ekstraksi komponen aktif.....	20
Tabel 2.2 Kriteria penggolongan sediaan uji (OECD)	41
Tabel 2.3 Kriteria penggolongan sediaan uji menurut BPOM	41
Tabel 2.4 Perbandingan metode yang berbeda dalam penentuan nilai LD ₅₀	44
Tabel 4.1 Hasil pengamatan organoleptis daun kembang bulan	61
Tabel 4.2 Hasil pemeriksaan mikroskopis serbuk simplisia daun kembang bulan.....	61
Tabel 4.2 Tabel lanjutan hasil pemeriksaan mikroskopis serbuk simplisia daun kembang bulan.....	62
Tabel 4.3 Hasil rendemen ekstrak daun kembang bulan.....	63
Tabel 4.4 Hasil pengamatan organoleptis daun kembang bulan	64
Tabel 4.5 Hasil perhitungan kadar sari larut air daun kembang bulan.....	64
Tabel 4.6 Hasil perhitungan kadar sari larut etanol daun kembang bulan.....	65
Tabel 4.7 Hasil skrining fitokimia ekstrak daun kembang bulan	65
Tabel 4.8 Hasil perhitungan Rf.....	67
Tabel 4.9 Hasil pemeriksaan kadar sari larut etanol, kadar sari larut air, kadar air, kadar abu total dan kadar abu tidak larut asam	69
Tabel 4.10 Hasil uji toksisitas	69
Tabel 4.11 Rata-rata jumlah eritrosit	72

	Halaman
Tabel 4.12 Rata-rata nilai skoring pada lima lapang pandang preparat histopat hepar	73

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 <i>Thitonia diversifolia</i>	11
Gambar 2.2 Strukrur flavonoid.....	15
Gambar 2.3 Struktur Flavonoid pada ekstrak daun kembang bula 5,7,8,3',4' pentahidroksiflavonol, dan 5,6,7,3',4' Pentahidroksiflavonol	16
Gambar 2.4 Anatomi hepar	27
Gambar 2.5 Hepar mencit sehat.....	32
Gambar 2.6 Hepar yang mengalami sel nekrosis.....	32
Gambar 2.7 Sel-sel darah normal secara mikroskopis	34
Gambar 2.8 Mencit (<i>Mus musculus</i> L.)	45
Gambar 4.1 Serbuk daun kembang bulan	61
Gambar 4.2 Hasil Pengamatan KLT menggunakan fase gerak toluene:etil asetat (7:3).....	66
Gambar 4.3 Grafik uji toksisitas	70
Gambar 4.4 Gambar mikroskopik eritrosit	72
Gambar 4.5 Grafik rata-rata pada eritrosit.....	73
Gambar 4.6 Grafik sel nekrosis pada hepar	74
Gambar 4.7 Gambar mikroskopik hepar	74

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Surat determinasi daun kembang bulan.....	98
Lampiran 2 Susut pengeringan	99
Lampiran 3 Kadar abu total	100
Lampiran 4 Kadar abu tak larut asam.....	101
Lampiran 5 Kadar sari larut etanol	102
Lampiran 6 Kadar sari larut air.....	103
Lampiran 7 Hasil skrining fitokimia.....	104
Lampiran 8 Perhitungan harga Rf KLT	105
Lampiran 9 Data LD ₅₀ toksisitas akut.....	106
Lampiran 10 Data eritrosit.....	117
Lampiran 11 Data histopatologi hepar.....	119